



REAZIONI

bollettino di farmacovigilanza dell'AIFA

In questo numero:

Cerotti di [rivastigmina](#) usati male

Ictus acuto: no alla trombolisi se c'è il [warfarin](#)

[Farmacovigilanza](#): pochi studi sulla sicurezza dei farmaci

Rischio di errori con i cerotti di rivastigmina

Sono stati segnalati numerosi errori di applicazione e di uso inappropriato dei cerotti transdermici di rivastigmina (Exelon®), tanto che l'AIFA, in accordo con l'Agencia Europea dei medicinali (EMA), ha pubblicato una Nota informativa importante al riguardo.

I cerotti di rivastigmina sono indicati per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

Gli errori hanno riguardato la frequenza di somministrazione, la modalità di applicazione e le dosi somministrate. Le cause segnalate più spesso sono state la mancata rimozione del cerotto e l'applicazione contemporanea di più di un cerotto. Altri errori comuni hanno riguardato l'applicazione in zone non indicate come idonee o l'applicazione nella stessa area per diverse settimane, il taglio del cerotto in diversi pezzi ed errori di dosaggio sia nella fase di prescrizione sia in quella di dispensazione). Gli errori erano da imputare sia agli operatori sanitari, sia a chi accudisce i pazienti e sia ai pazienti stessi.

Ci sono stati casi di sovradosaggio in seguito a errori nell'applicazione (per esempio l'applicazione di più cerotti contemporaneamente). I sintomi tipici da sovradosaggio includevano nausea, vomito, diarrea, ipertensione e allucinazioni. Possono verificarsi anche bradicardia e/o sincope, che possono essere associati a malessere o cadute. Come per gli errori di somministrazione e di utilizzo in generale, se questi non vengono corretti tempestivamente e gestiti adeguatamente possono verificarsi conseguenze cliniche gravi, fino alla morte.

In pratica

In fase di prescrizione il medico deve impostare la terapia secondo criteri precisi e definiti: si inizia il trattamento con 4,6 mg/24 ore. Dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico curante, la dose risulta ben tollerata, questa va aumentata a 9,5 mg/24 ore, che è la dose efficace raccomandata.

E' importante che gli operatori sanitari educino i pazienti e chi li accudisce a un uso appropriato del cerotto transdermico sottolineando in particolare che:

- si deve applicare un solo cerotto transdermico al giorno sulla cute sana in una delle zone indicate (la parte superiore o inferiore della schiena, la parte superiore del braccio o del torace);

- il cerotto deve essere sostituito da uno nuovo dopo 24 ore e il cerotto del giorno precedente deve essere rimosso prima di applicare un nuovo cerotto in un punto diverso della cute;
- per minimizzare il rischio di irritazione cutanea, non bisogna applicare un nuovo cerotto nello stesso punto prima che siano trascorsi 14 giorni;
- il cerotto transdermico non deve essere tagliato a pezzi.

Per saperne di più

La [Nota informativa importante](#) dell'AIFA

Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto ([RCP-FI](#))

Ictus: niente trombolisi se c'è il warfarin

Nei soggetti in terapia con warfarin e ictus ischemico acuto è meglio evitare la terapia con un attivatore tissutale del plasminogeno. E' questa la conclusione di uno studio retrospettivo condotto a Chicago e New York su 107 pazienti sottoposti a trombolisi entro due ore e mezza dall'evento acuto. Il 12,1% di questi era in terapia con warfarin e aveva un INR <1,7.

Il tasso globale di emorragia cerebrale, il più temibile effetto avverso quando si attua la terapia trombolitica nei soggetti con ictus acuto, si attestava al 6,5% dei casi trattati, ma se si analizzava il sottogruppo di quelli in terapia con l'anticoagulante per bocca il tasso aumentava di quasi 10 volte: da 3,2% nei soggetti senza warfarin a 30,8% in quelli con warfarin ($p=0,004$). L'associazione tra uso di warfarin e comparsa di emorragia cerebrale rimaneva forte anche dopo la correzione per vari fattori di confondimento come età, presenza di fibrillazione atriale, gravità dell'ictus e valore di INR ($p=0,004$). Ciò nonostante in questi pazienti l'INR fosse di poco superiore alla norma.

In pratica

La trombolisi in caso di ictus acuto va effettuata entro poche ore dall'evento, altrimenti gli effetti negativi superano i possibili benefici. In caso però di terapia in corso con warfarin, anche qualora la trombolisi fosse possibile come finestra temporale, è meglio evitarla per non incorrere nell'alto rischio di aggravare la situazione con la comparsa di una emorragia cerebrale.

Bibliografia

Prabhakaran S, Rivolta J, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010;67:DOI:10.1001/archneurol.2010.25.

Farmacovigilanza dimenticata dagli studi

Sono ancora troppo pochi gli studi che fanno un confronto diretto tra farmaci e ancor meno quelli che pongono la sicurezza tra gli obiettivi della ricerca.

Due internisti di Boston hanno analizzato i lavori pubblicati tra il primo giugno 2008 e il 30 settembre 2009 sulle sei riviste di medicina generale con il maggiore impact factor (in ordine *New England Medical Journal*, *Lancet*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*, *British*

Medical Journal e Archives of Internal Medicine) per vedere quanti studi fossero di efficacia comparativa.

Sono stati identificati in tutto 328 lavori e soltanto un terzo (104) erano di confronto tra due terapie, i restanti o confrontavano un farmaco con un placebo, oppure non avevano neppure il controllo. Fra gli studi con confronto diretto d'efficacia il confronto era tra due farmaci nel 43% dei casi, tra farmaco e interventi non farmacologici nell'11%, tra diversi schemi di trattamento nel 31% e tra diversi dosaggi di terapia nel 15%.

Solo nel 19% dei casi gli studi si occupavano dei problemi di sicurezza della terapia e solo una minoranza degli studi erano di sorveglianza post marketing (fase 4), suggerendo che gli esiti di efficacia erano enfatizzati molto più di quelli relativi alla sicurezza d'uso. Inoltre nella maggior parte degli studi realizzati con fondi delle aziende farmaceutiche si sottovalutava l'aspetto sicurezza. Gli studi sulla sicurezza infine erano quasi sempre condotti grazie a fondi pubblici, non commerciali.

In pratica

L'agenda della ricerca viene impostata dalle aziende farmaceutiche più che dalle istituzioni pubbliche. Ciò fa sì che la maggior parte degli studi non sia di efficacia diretta. Inoltre anche tra questo tipo di studi la farmacovigilanza è spesso trascurata a favore invece degli effetti positivi del farmaco.

La ricerca indipendente, come quella sostenuta dall'Agenzia Italiana del Farmaco, è la soluzione per ovviare a questo difetto sistematico che può condurre a una visione distorta del rapporto costi/efficacia di un farmaco.

Bibliografia

Hochman M, McCormick D. Characteristics of published comparative effectiveness studies of medications. *JAMA* 2010;303:951-8.